

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-325398

(P2004-325398A)

(43) 公開日 平成16年11月18日 (2004. 11. 18)

(51) Int. Cl.⁷

G01N 1/00

F1

G01N 1/00 101G

テーマコード (参考)

2G052

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2003-123972 (P2003-123972)

(22) 出願日 平成15年4月28日 (2003. 4. 28)

(71) 出願人 000233055

日立ソフトウェアエンジニアリング株式会
社神奈川県横浜市鶴見区末広町一丁目1番4
3

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

(74) 代理人 100102576

弁理士 渡辺 敬章

(74) 代理人 100103931

弁理士 関口 鶴彦

(72) 発明者 伊藤 誠一郎

東京都品川区東品川4丁目12番7号 日
立ソフトウェアエンジニアリング株式会
社 内

最終頁に続く

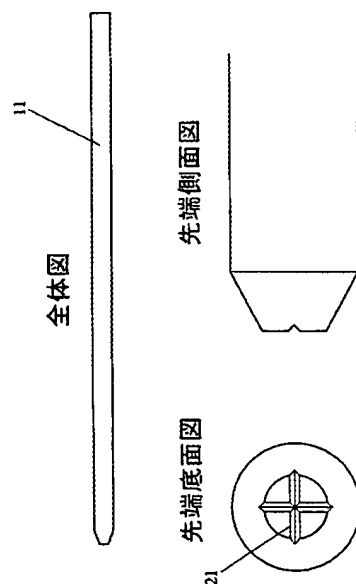
(54) 【発明の名称】 連続吸入用ニードル及び連続吸入装置

(57) 【要約】

【課題】連続して安定に複数溶液サンプルを吸入することを可能にする。

【解決手段】中心に穴の開いた棒状のニードルにおいて、前記ニードルは均一な材料で構成され、且つ前記ニードルの先端が中心軸に非垂直な面を有する形状である連続吸入用ニードル。該連続吸入用ニードルを有する吸入部が上下動可能であり、吸入する溶液サンプルの入ったマイクロプレートが前後左右に動かすことが可能である連続吸入装置において、前記上下動可能な吸入部が弾性体を備え、前記連続吸入用ニードルの上下動に緩衝性が付与された連続吸入装置。

【選択図】 図2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

中心に穴の開いた棒状のニードルにおいて、前記ニードルは均一で構成され、且つ前記ニードルの先端が中心軸に非垂直な面を有する形状であることを特徴とする連続吸入用ニードル。

【請求項 2】

請求項 1 記載の連続吸入用ニードルにおいて、前記ニードルの先端が中心軸に垂直な面でカットされてなる円錐台形状であることを特徴とする連続吸入用ニードル。

【請求項 3】

請求項 2 記載の連続吸入用ニードルの先端面において、前記ニードルの中心軸に向かって 1 本以上の溝があることを特徴とする連続吸入用ニードル。 10

【請求項 4】

請求項 2 又は 3 に記載の連続吸入用ニードルにおいて、前記ニードルの先端部の円錐側面は前記本体の中心軸と直交する平面と $45^{\circ} \sim 80^{\circ}$ の範囲の角度で交わることを特徴とする連続吸入用ニードル。

【請求項 5】

請求項 1 記載の連続吸入用ニードルにおいて、前記中心軸に非垂直な面が 2 個以上の平面からなる形状であることを特徴とする連続吸入用ニードル。

【請求項 6】

請求項 1 乃至 5 に記載の連続吸入用ニードルにおいて、前記ニードルを構成する均一の材料は金属であることを特徴とするニードル。 20

【請求項 7】

請求項 6 に記載の連続吸入用ニードルにおいて、前記金属材料はオーステナイト系ステンレスであることを特徴とするニードル。

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 に記載の連続吸入用ニードルを有する吸入部が上下動可能であり、吸入する溶液サンプルの入ったマイクロプレートが前後左右に動かすことが可能である連続吸入装置において、前記上下動可能な吸入部が弾性体を備え、前記連続吸入用ニードルの上下動に緩衝性が付与されたことを特徴とする連続吸入装置。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 7 に記載の連続吸入用ニードルを有する吸入部が上下動可能であり、吸入する溶液サンプルの入ったマイクロプレートが前後左右に動かすことが可能である連続吸入装置において、吸入する溶液サンプルの入ったマイクロプレートを載置する基盤上に廃液槽と洗浄槽を備え、洗浄槽には超音波洗浄機能を持たせることで、前記連続吸入用ニードルを洗浄可能としたことを特徴とする連続吸入装置。 30

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、フローサイトメーターやその原理を応用した装置に溶液サンプルを吸入する過程において、安定に連続供給するのに用いられる連続吸入用ニードル、及びこの連続吸入用ニードルを備えた連続吸入装置に関する。 40

【0002】

【従来の技術】

従来からレーザーと蛍光物質を利用し、細胞 1 個 1 個の相対的大きさや形状、内部構造の違い、さらには蛍光強度や蛍光の種類を測定することで、細胞の同定や細胞群を構成する種々の細胞の存在比を短時間で解析していた。これらの装置は一般にフローサイトメーターと呼ばれており、細胞の入った液状溶液サンプルを吸入し流路中の細胞にレーザーを当て、その透過光、散乱光、蛍光物質の発光等を測定することで解析を可能にしている。

【0003】

この原理を応用し、複数の染料の配合比率を変え発光の異なる細胞大のマイクロビーズを 50

用い、これら複数マイクロビーズを同じ溶液サンプル中で反応させた後、各マイクロビーズ表面の蛍光量を測定することにより、複数項目の同時測定を可能にしている。この技術は一般にS A T (S u s p e n s i o n A r r a y T e c h n o l o g y) と呼ぶ。S A Tを応用することで、複数の抗体を用いて少量溶液サンプル中の複数の抗原濃度を定量することや、一人のゲノム中に存在する複数箇所のS N P sを高速でタイピングすることが可能になった。近年、さらにマイクロプレート等から複数の溶液サンプルを自動で吸入し、複数項目を多検体同時に測定する事が可能となってきた。

【0004】

上記フローサイトメーターやS A T技術を応用した測定には、連続吸入用ニードルを有する連続吸入装置が用いられる。X Y可動台上には、測定される細胞やマイクロビーズを含む溶液サンプルが入った多数のウェルを有するマイクロプレートが載置され、連続吸入用ニードルを用いて各ウェルに入った溶液サンプルが吸入される。ところで、マイクロプレートに設けられるウェルは、多数検体処理のニーズが高まるに従ってその個数が増える傾向にある。又、使用される試薬の量を減少させるために各ウェルの容量を小さくする必要があった。本発明に関連する公知文献としては下記特許文献1があげられる。

【0005】

【特許文献1】

特開11-326152号公報

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

一般に、連続吸入用ニードルは直径1mm～数mmの棒状体であり、ニードル本体の中心部に直径0.1mm程度以上の細孔が通っている。図3は、従来の連続吸入用ニードルの先端部を示す。図3(a)は先端部正面図、図3(b)は先端部底面図、図3(c)は先端部側面図である。図3に示されるようにニードルの先端部は中心軸に垂直な平面でカットされている。

【0007】

この先端がフラットな従来の連続吸入用ニードルを用いて底面がフラットなマイクロプレートから吸入する場合、図5(b)のように、連続吸入用ニードルがマイクロプレートの底面に接すると、液体が通過する細孔が閉じられてしまい、それ以上の吸入がおこなえなくなるという問題があった。

【0008】

又、図6(b)のように、この先端がフラットな従来の連続吸入用ニードルを用いてP C R専用のマイクロプレートから吸入する場合、連続吸入用ニードルがマイクロプレート中の各ウェルの中心からずれると、連続吸入用ニードルの先端部の角がウェルの側面に接触し、連続吸入用ニードルやマイクロプレートの破損や消耗が起きるという問題もあった。

【0009】

又、各ウェルの底面の高さが異なるマイクロプレート等を用いた場合には、連続吸入用ニードルが降下する距離が一定であるため、底面の低いウェルでは、連続吸入用ニードルがマイクロプレート中の溶液サンプルまで届かず、吸入できないといった問題もあった。他方、底面の低いウェルでは、連続吸入用ニードルがウェルの底面と衝突してしまい、連続吸入用ニードルやマイクロプレートの破損や消耗が起きるといった問題もあった。

【0010】

連続吸入用ニードルやマイクロプレートの破損や消耗が起きると、溶液サンプルが他の溶液サンプルと混入して測定精度が極端に低下する恐れがあった。

【0011】

上記の問題は、マイクロプレート中のウェル数の増大及びウェル容量の減少が進むにつれ、より顕著なものとなっている。

【0012】

そこで、本発明の目的は、連続して吸入する際に溶液サンプル間の混入を防ぎ、空気等を吸入することなく安定に複数の溶液サンプルを連続して吸入する連続吸入用ニードルを提

供することにある。同時に、測定中の連続吸入用ニードルとウエルの破損を防ぎ、測定効率の向上した連続吸入装置を提供することにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、連続吸入用ニードルの先端部を改良することで、前記課題が解決されることを見出し、本発明の連続吸入用ニードルに到達した。同時に、該連続吸入用ニードルの上下動に緩衝性を付与することで、前記課題が解決されることを見出し、本発明の連続吸入用ニードルを含む連続吸入装置に到達した。

【0014】

即ち、第1に、本発明は連続吸入用ニードルの発明であり、中心に穴の開いた棒状のニードルにおいて、前記ニードルは均一の材料で構成され、且つ前記ニードルの先端が中心軸に非垂直な面を有する形状であることを特徴とする。 10

【0015】

本発明の連続吸入用ニードルを用いると、たとえばマイクロプレートの底面に連続吸入用ニードルが接してしまっても吸入することが出来る。また柔らかい材質で製造されたチューブ型のウエル側面に連続吸入用ニードルが触れたとしても、マイクロプレートを破損しにくくさせる形状でもある。

【0016】

本発明の連続吸入用ニードルは、化学反応に広く用いることができるが、特に、溶液サンプル量が少なく且つ高精度の測定が求められる生化学的反応や免疫学的反応を用いた測定 20
に好適に用いられる。

【0017】

本発明の連続吸入用ニードルとして、前記ニードルの先端が円錐形を中心軸に垂直な面でカットされてなる円錐台形状であることが好ましい。ニードルの先端を円錐台形状とすることで、連続吸入用ニードルの中心軸がウエルの中心軸を離れた場合でも損傷され難く、又ウエルの底面近くの溶液サンプルを吸入することができる。又、該連続吸入用ニードルの先端面において、前記ニードルの中心に向かって1本以上の溝があることが、ウエルの底面近くの溶液サンプルを吸入する上で好ましい。溝の具体例としては、1本の直線、十字型、互いに120度を開いた3本等が例示される。更に、上記の連続吸入用ニードルにおいて、前記ニードルの先端部の円錐側面は前記本体の中心軸と直交する平面と45 30
°～80°の範囲の角度で交わることが、所期の目的を達成する上で好ましい。

【0018】

本発明の連続吸入用ニードルの他の形状として、前記中心軸に非垂直な面が2個以上の平面からなる形状であるものも好ましい。上記先端部が円錐台形状のものと同様に、連続吸入用ニードルの中心軸がウエルの中心軸を離れた場合でも損傷され難く、又ウエルの底面近くの溶液サンプルを吸入することができる。

【0019】

本発明の連続吸入用ニードルにおいては、ニードルを構成する均一の材料は金属であることが好ましい。金属製ニードルは耐久性があり、洗浄をすることによって繰返し使用ができる。又、連続吸入用ニードルが均一の材料で構成されているため、例えば先端部のみ可撓性材料で構成する場合に生じる材料が異なる部分が前の溶液サンプルで汚染される恐れ 40
が少なくなる。具体的には、連続吸入用ニードルの金属材料としてオーステナイト系ステンレスが好ましく例示される。

【0020】

第2に、本発明は連続吸入用ニードルを備えた連続吸入装置の発明であり、上記の連続吸入用ニードルを有する吸入部が上下動可能であり、吸入する溶液サンプルの入ったマイクロプレートが前後左右に動かすことが可能である連続吸入装置において、前記上下動可能な吸入部が弾性体を備え、前記連続吸入用ニードルの上下動に緩衝性が付与されたことを特徴とする。

【0021】

50

連続吸入用ニードルの上下動に緩衝性が付与されたことで、連続吸入用ニードルやマイクロプレートの破損や消耗を防ぎ、底面の高さが異なるマイクロプレートにおいても連続吸入用ニードルの高さ調整を必要としない。又、マイクロプレートの高さを微調整する必要がない。

【0022】

本発明の弾性体としては、連続吸入用ニードルの上下動に緩衝性が付与する機能を有するもの、例えば、各種スプリング、ゴム状物、発泡体等が例示される。この中で、スプリングが実用的である。

【0023】

第3に、本発明は連続吸入用ニードルを備えた連続吸入装置の別の発明であり、上記の連続吸入用ニードルを有する吸入部が上下動可能であり、吸入する溶液サンプルの入ったマイクロプレートが前後左右に動かすことが可能である連続吸入装置において、吸入する溶液サンプルの入ったマイクロプレートを載置する基盤上に廃液槽と洗浄槽を備え、洗浄槽には超音波洗浄機能を持たせることで、前記連続吸入用ニードルを洗浄可能としたことを特徴とする。 10

【0024】

従来は、測定に使用した後の溶液サンプルや余剰の溶液サンプルは元のウェルに戻していたために、1個のウェルを吸入と廃液の2つの操作で用いていたため、溶液サンプル間の混入（コンタミ）が生じる恐れが高かったが、本発明のように基盤上に廃液槽と洗浄槽を備えることで、溶液サンプル間の混入（コンタミ）が生じる恐れを大幅に防ぐことが可能となった。又、洗浄槽には超音波洗浄機能を持たせることで溶液サンプル間の混入（コンタミ）が生じる恐れを更に防ぐことができる。 20

【0025】

本発明の連続吸入用ニードル及びその装置を用いることで連続吸入する装置は、SATの技術を利用した装置に限られない。本発明のスポットピンは、フローサイトメーターや臨床検査機器等、マイクロプレートから溶液サンプルを吸入する必要のある装置全般にわたって用いることができる。

【0026】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照して本発明の実施の形態を説明する。 30

図1は、本発明の連続吸入用ニードル及び連続吸入用ニードルを備えた連続吸入装置の全体構造を示す概略図である。この連続吸入装置は、下部に連続吸入用ニードル11を装着したニードル固定部材12、吸入した溶液サンプルを測定装置に送るための溶液サンプル供給用チューブ17、ニードル固定部材12をZ軸方向に駆動するZモータ13Z、XY可動台14、XY可動台14をX軸方向に駆動するXモータ13X、Y方向に駆動するYモータ13Yを備える。

【0027】

XY可動台14上には、フローサイトメーターやSAT技術を応用した装置で測定するための細胞やマイクロビーズを含む溶液サンプルが入った多数のウェルを有するマイクロプレート15、また測定後に出る廃液を入れる廃液槽16a、次の溶液サンプルを吸入する前に連続吸入用ニードルを洗浄するための超音波洗浄装置16bが載置されている。連続吸入用ニードル11としては、本発明の連続吸入用ニードルが用いられ、ニードル固定部材12としては、本発明のスプリングを備えたニードル固定部材が用いられる。 40

【0028】

XY可動台14のX方向位置及びY方向位置をXモータ13X及びYモータ13Yにより正確に制御し、ニードル固定部材12のZ方向位置をZモータ13Zにより制御することで、マイクロプレート15に入っている溶液サンプルを連続して吸入することを可能にする。連続して吸入する場合、連続吸入用ニードル11の内部や先端の外壁に直前に測定を行った溶液サンプルが付着しているため、まず溶液サンプル供給用チューブ17から洗浄液を連続吸入用ニードル11に通して廃液槽16aに廃液を出した後、連続吸入用ニード 50

ル 11 の先端を超音波洗浄装置 16 b に浸して洗浄を行うことで、溶液サンプルの混入を防ぐ。

【0029】

図 2 は、本発明による連続吸入用ニードルの先端形状を示す側面図及び底面図である。連続吸入用ニードル 11 の先端は、円錐形から中心軸に垂直な面でカットされており、さらに先端面において中心に向かって溝がある形状である。前記溝は、基本的に中心に空けられた穴まであれば良く、その一例としてそれぞれが直角に交わるように削り出した 2 本の V 字溝 21 が示めされる。図 2 に示される連続吸入用ニードルを用いることにより、連続吸入用ニードルの中心軸がウエルの中心軸を離れた場合でも損傷され難く、又ウエルの底面近くの溶液サンプルを吸入することができる。

10

【0030】

本実施例では、先端の円錐形側面と中心軸に垂直な面との角度を約 60° とし、円錐形から中心軸に垂直な面でカットされた面の直径を連続吸入用ニードルの直径の約半分とした。先端部の円錐側面は中心軸と直交する平面と $45^\circ \sim 80^\circ$ の範囲の角度で交わることが好ましい。また連続吸入用ニードルの直径は、 $1.0 \sim 2.0$ mm の範囲、中心軸に垂直な面でカットされた面の直径は、 $0.4 \sim 1.6$ mm の範囲であることが好ましい。

【0031】

図 4 は、本発明の連続吸入用ニードル 11 を備えた連続吸入装置のニードル固定部分を示す。図 4 (a) はニードル固定部分の側面図であり、図 4 (b) はニードル固定部分の断面図である。図 4 を用いて、弾性体としてスプリング 41 を備えたニードル固定部材 12 の形状について説明する。連続吸入用ニードル 11、ニードル固定部材 12、溶液サンプル供給用チューブ 17 は、Z 方向位置を Z モータ 13 Z により制御され連動している。たとえば連続吸入用ニードル 11 がマイクロプレート 15 等に接地してしまったとしても、ニードル固定部材 12 にスプリングが備えてあることで、連続吸入用ニードル 11 の先端にかかる圧力を軽減させることができる。

20

【0032】

図 5、図 6 を用いて、複数種類のマイクロプレートから溶液サンプルを吸入する方法の一例を説明する。マイクロプレートには、V 字型マイクロプレートや U 字型マイクロプレート等様々なマイクロプレートが販売されているが、本実施例では連続吸入によく用いられる平底型マイクロプレート 51 と PCR 専用マイクロプレート 61 について説明する。

30

【0033】

図 5 は、連続吸入用ニードルで平底マイクロプレート内の溶液サンプルを吸入する際の模式図である。図 5 (a) は連続吸入用ニードルがマイクロプレート底面まで達していない図であるが、溶液サンプルを最後まで吸入することが出来ない問題がある。図 5 (b) は先端がフラットな従来の連続吸入用ニードルがマイクロプレート底面まで達している図であるが、溶液サンプルを全く吸入することが出来ない問題がある。図 5 (c) は本発明による連続吸入用ニードルがマイクロプレート底面まで達している図であり、図 5 (d) のように中心に向かって溝があるため、最後まで溶液サンプルを吸入することが出来る。

【0034】

図 6 は、連続吸入用ニードルで PCR 専用マイクロプレート内の溶液サンプルを吸入する際の模式図である。図 6 (a) は本発明による連続吸入用ニードルがマイクロプレート底面まで達している図であり、連続吸入用ニードル先端面には溝があるため、最後まで溶液サンプルを吸入することが出来る。図 5 (b) は先端がフラットな従来の連続吸入用ニードルが中心から少し外れてしまいマイクロプレート底面まで達していない図であり、マイクロプレート側面を破壊してしまう恐れがあり、また溶液サンプルをほとんど吸入することが出来ないという問題がある。図 5 (c) は本発明による連続吸入用ニードルが中心から少し外れてしまいマイクロプレート底面まで達していない図であり、マイクロプレート側面を破壊してしまう恐れを軽減し、先端がフラットな従来の連続吸入用ニードルと比べると溶液サンプルをより多く吸入することが出来る。

40

50

【0035】

図7に、本発明の連続吸入用ニードル先端部の他の形状を示す。図7(a)は本発明の他の連続吸入用ニードルの正面図、側面図、及び底面図である。この連続吸入用ニードルは先端部が中心軸に傾斜する4個の平面で構成されている。図7(b)は本発明の他の連続吸入用ニードルの正面図、側面図、及び底面図である。この連続吸入用ニードルは先端部が中心軸に傾斜する2個の平面で構成されている。図7(a)及び図7(b)に示される連続吸入用ニードルを用いることにより、連続吸入用ニードルの中心軸がウエルの中心軸を離れた場合でも損傷され難く、又ウエルの底面近くの溶液サンプルを吸入することができる。

【0036】

10

【発明の効果】

本発明によると、連続して吸入する際に溶液サンプル間の混入を防ぎ、空気等を吸入することなく安定に複数の溶液サンプルを連続して吸入する連続吸入用ニードル及びその装置を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の連続吸入用ニードル及びその装置の全体構造を示す概略図。

【図2】本発明の連続吸入用ニードルの先端形状を示す側面図及び底面図。

【図3】従来の連続吸入用ニードルの先端形状の一例を示す側面図及び底面図。

【図4】本発明連続吸入装置のニードル固定部材の側面図及び断面図。

【図5】連続吸入用ニードルで平底マイクロプレート内溶液サンプルを吸入する際の模式図。 20

【図6】連続吸入用ニードルでPCR専用マイクロプレート内溶液サンプルを吸入する際の模式図。

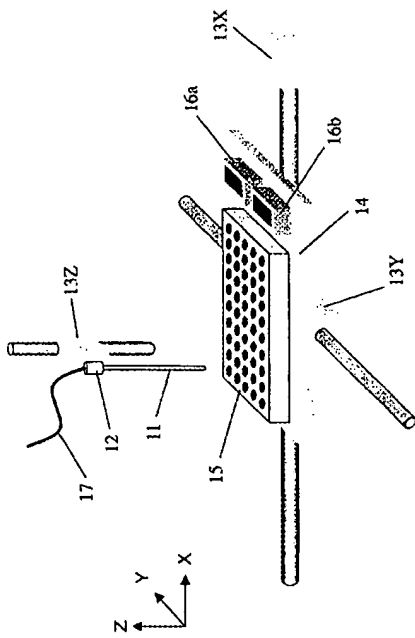
【図7】本発明の連続吸入用ニードルの他の先端形状を示す。

【符号の説明】

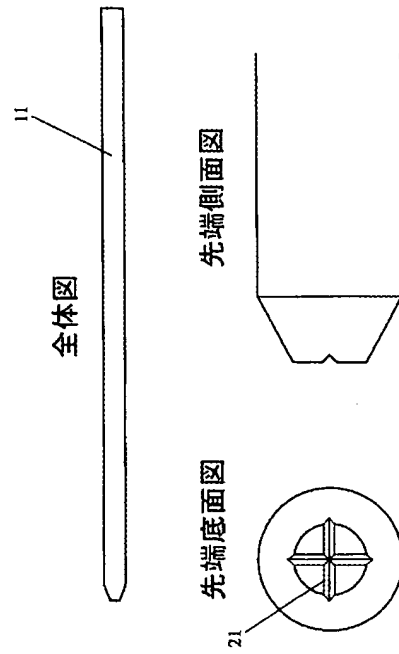
11：連続吸入用ニードル、12：ニードル固定部材、13X：Xモータ、13Y：Yモータ、13Z：Zモータ、14：XY可動台、15：マイクロプレート、16a：廃液槽、16b：超音波洗浄装置、17：溶液サンプル供給用チューブ、21：V字溝、41：スプリング、51：平底型マイクロプレート、52：平底型マイクロプレートの底面、61：PCR専用マイクロプレート

30

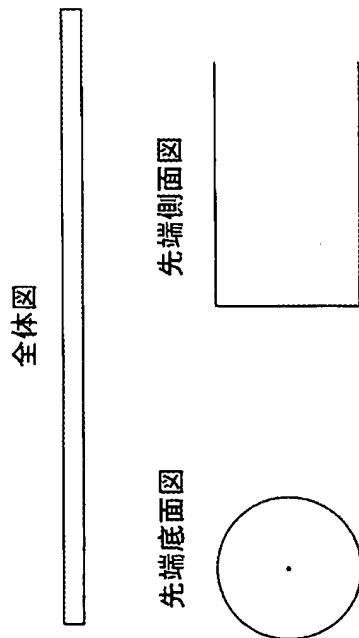
【図 1】



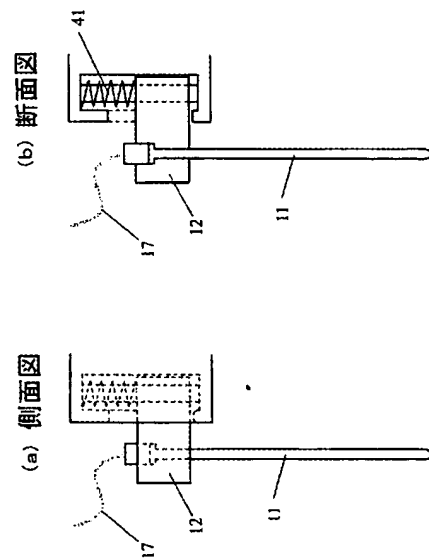
【図 2】



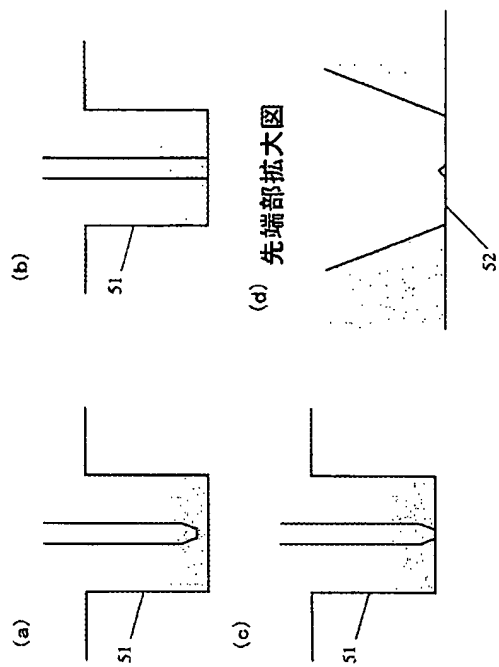
【図 3】



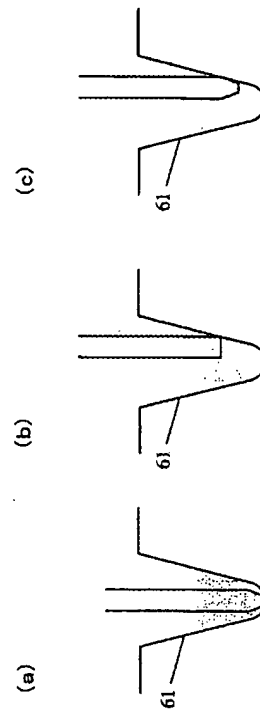
【図 4】



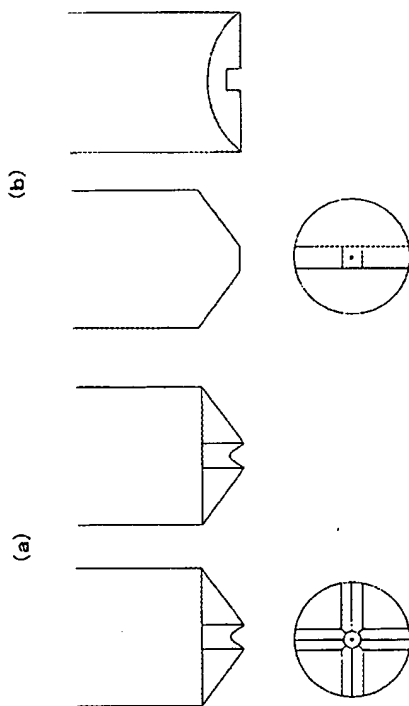
【図 5】



【図 6】



【図 7】



フロントページの続き

(72)発明者 小田 滋

東京都品川区東品川4丁目1番7号 日立ソフトウェアエンジニアリング株式会社内

(72)発明者 国岡 崇生

東京都品川区東品川4丁目1番7号 日立ソフトウェアエンジニアリング株式会社内

Fターム(参考) 2G052 AA29 AD48 CA04 DA06 FC07 GA29 JA15